



⑬ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 27 977 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
C 08 K 5/10
C 07 C 69/75
C 07 C 61/08
C 07 C 61/09

②① Aktenzeichen: 199 27 977.2
②② Anmeldetag: 18. 6. 1999
②③ Offenlegungstag: 21. 12. 2000

DE 199 27 977 A 1

⑦① Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦② Vertreter:
Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, 68165
Mannheim

⑦③ Erfinder:
Brunner, Melanie, Dr., 67105 Schifferstadt, DE; Thil,
Lucien, Dr., 67117 Limburgerhof, DE; Breitscheidel,
Boris, Dr., 67117 Limburgerhof, DE; Otter, Rainer,
Dr., 69207 Sandhausen, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 28 23 165 A1
US 34 44 237
US 20 70 770
WO 99 32 427

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verwendung von Cyclohexanpolycarbonsäuren als Weichmacher zur Herstellung toxikologisch günstig zu bewertender Kunststoffe

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Cyclohexanpolycarbonsäure oder eines Derivats davon oder eines Gemischs aus zwei oder mehr davon, welche(s) im Tierversuch mit Nagern bei einer täglichen oralen Dosierung von 1000 mg/kg Körpergewicht der entsprechenden Cyclohexanpolycarbonsäure oder des Derivats davon oder des Gemischs aus zwei oder mehr davon per Schlundsonde über die Dauer von mindestens 14 Tagen im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren weder zu einem signifikanten Anstieg des Lebergewichts nach der Behandlung noch zu einer Verdoppelung der im Leberhomogenat gemessenen spezifischen Aktivität der cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase führt, als Weichmacher zur Herstellung toxikologisch günstig zu bewertender Kunststoffe.

DE 199 27 977 A 1



Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von toxikologisch günstig zu bewertenden Cyclohexanpolycarbonsäuren und Derivaten davon, wie z. B. Estern und/oder Anhydriden, als Weichmacher zur Herstellung toxikologisch günstig zu bewertender Kunststoffe.

Bislang wurden als Weichmacher in Kunststoffen, wie z. B. PVC, sehr häufig Phthalsäureester, wie z. B. Dibutyl-, Dioctyl- oder Diisononyl-ester der Phthalsäure, verwendet, wie dies z. B. aus der FR-A 23 97 131 hervorgeht. Diesen wird jedoch seit kurzer Zeit nachgesagt, daß sie gesundheitlich nicht unbedenklich sind, so daß ihre Verwendung in Kunststoffen zur Herstellung von z. B. Kinderspielzeug immer stärker in der Kritik steht und in einigen Ländern bereits verboten ist. Im Tierversuch wurde mittlerweile gezeigt, daß Phthalate zu einer Peroxisomenproliferation führen können, welche in ursächlichem Zusammenhang mit den bei Maus und Ratte in Langzeitstudien aufgetretenen Lebertumoren steht.

Die Verwendung von einigen Cyclohexan-1,2-dicarbonsäureestern als Weichmacher ist ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt. So ist die Verwendung von Cyclohexandicarbonsäuredimethyl- oder -diethylestern (DE-A 28 23 165) und Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(2-ethylhexyl)ester (DE-A 12 63 296), als Weichmacher in Kunststoffen beschrieben.

In PCT/EP 98/08346 wird offenbart, daß Cyclohexanpolycarbonsäuren und Derivate davon als Weichmacher verwendet können. In diesem Zusammenhang wird offenbart, daß Cyclohexanpolycarbonsäuren und Derivate davon im Vergleich mit den bislang hauptsächlich als Weichmacher verwendeten Phthalaten eine niedrigere Dichte und Viskosität aufweisen und darüber hinaus u. a. auch zu einer Verbesserung der Kälteflexibilität des Kunststoffs gegenüber der Verwendung der entsprechenden Phthalate als Weichmacher führen. Des weiteren wird in PCT/EP 98/08346 offenbart, daß Cyclohexanpolycarbonsäuren und Derivate davon ein besseres Verarbeitungsverhalten im Dry-Blend und als Folge eine erhöhte Produktionsgeschwindigkeit sowie in Plastisol-Verarbeitungen Vorteile durch eine deutlich niedrigere Viskosität gegenüber den entsprechenden Phthalaten aufweisen. Toxikologische Eigenschaften von Cyclohexanpolycarbonsäuren und Derivaten davon werden in PCT/EP 98/08346 mit keinem Wort erwähnt.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die primäre Aufgabe zugrunde, Substanzen für die Verwendung als Weichmacher in Kunststoffen bereitzustellen, welche nicht nur aufgrund ihrer physikalischen und stofflichen Eigenschaften für eine Verwendung als Weichmacher in Kunststoffen geeignet sind, sondern darüber hinaus auch aufgrund ihrer toxikologischen Eigenschaften für eine derartige Verwendung als geeignet einzustufen sind.

Die im Zusammenhang mit Phthalaten beobachtete Entstehung von Lebertumoren in Nagern scheint über den Peroxisomenproliferator-aktivierten Rezeptor- α (PPAR α ; peroxisome proliferator-activated receptor- α) vermittelt zu werden. Die diesem Mechanismus zugrunde liegende Peroxisomenproliferation läßt sich mittels verschiedener Indikatoren, unter anderem anhand eines deutlichen Anstiegs des absoluten bzw. relativen Lebergewichts sowie anhand eines Anstiegs bestimmter Enzymaktivitäten, etwa der spezifischen Aktivität der cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase (Pal-CoA Oxidase), nachweisen.

Der vorliegenden Erfindung liegt der überraschende Befund zugrunde, daß Cyclohexanpolycarbonsäuren und Derivate davon, d. h. kernhydrierte Benzolpolycarbonsäuren und Derivate davon, im Gegensatz zu verschiedenen herkömmlichen Weichmachern, insbesondere Phthalaten oder Phthalsäurederivaten, keine biologisch signifikante Peroxisomenproliferation bedingen und somit nicht nur im Hinblick auf ihre physikalischen und stofflichen Eigenschaften, sondern auch in toxikologischer Hinsicht im Vergleich mit diesen herkömmlichen Weichmachern als günstig zu bewerten sind.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung gilt eine Cyclohexanpolycarbonsäure oder ein Derivat davon oder ein Gemisch aus zwei oder mehr davon insbesondere dann als toxikologisch günstig, wenn im Tierversuch mit Nagern, die über eine Dauer von mindestens 14 Tagen täglich eine orale Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht dieser Cyclohexanpolycarbonsäure oder des Derivats davon oder des Gemischs aus zwei oder mehr davon per Schlundsonde erhalten haben, im Vergleich mit den entsprechenden unbehandelten Kontrolltieren weder ein statistisch signifikanter Anstieg des absoluten Lebergewichts oder des relativen Lebergewichts, d. h. des auf das Gesamtkörpergewicht bezogenen Lebergewichts, noch ein toxikologisch relevanter Anstieg der spezifischen Enzymaktivität der cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase festgestellt wird.

Ein statistisch signifikanter Anstieg des absoluten oder relativen Lebergewichts liegt z. B. bei Ratten üblicherweise dann vor, wenn ein Anstieg des absoluten oder relativen Lebergewichts eines Versuchstieres, das über die Dauer von mindestens 14 Tagen täglich eine orale Dosis von 1000 mg Prüfsubstanz/kg Körpergewicht per Schlundsonde erhalten hat, festgestellt wird, der mehr als 10% über dem Anstieg des absoluten oder relativen Lebergewichts eines entsprechenden unbehandelten Kontrolltieres liegt.

Ein statistisch signifikanter Anstieg des absoluten oder relativen Lebergewichts im Sinne der vorliegenden Erfindung liegt insbesondere dann vor, wenn der statistische Anstieg des absoluten oder relativen Lebergewichts des Versuchstieres gegenüber dem des unbehandelten Kontrolltieres von mehr als 10% mittels des Dunnett-Tests bestimmt wurde (Dunnett, C.W. (1955), A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control, J. Am. Stat. Assoc. 50, 1096–1121; Dunnett, C.W. (1964), New tables for multiple comparisons with a control, Biometrics, 20, 482–491).

Ein toxikologisch relevanter Anstieg der spezifischen Aktivität der cyanidinsensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase liegt dann vor, wenn die spezifische Aktivität der cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase, die im Leberhomogenat eines Versuchstieres gemessen wurde, welches über die Dauer von mindestens 14 Tagen täglich eine orale Dosis von 1000 mg Prüfsubstanz/kg Körpergewicht per Schlundsonde erhalten hat, mehr als doppelt so hoch ist wie die im Leberhomogenat eines unbehandelten Kontrolltieres bestimmte spezifische Aktivität der cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase.

Üblicherweise wird die spezifische Aktivität [mU/mg Protein] der cyanidinsensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase nach Lazarow (1981), Enzymology 72, 315–319, bestimmt, wobei die Bestimmung der Proteinmenge im Leberhomogenat routinemäßig nach dem Fachmann wohlbekannten Proteinbestimmungsmethoden, etwa der Lowry-Methode, durchgeführt wird.

Darüber hinaus ist bei den im Sinne der vorliegenden Erfindung toxikologisch als günstig zu bewertenden Cyclohe-



xanpolycarbonsäuren und Derivaten davon zu erwarten, daß auch in bezug auf reproduktionstoxikologische Parameter relevante Verbesserungen gegenüber herkömmlichen Weichmachern, insbesondere den sehr häufig zu diesem Zweck verwendeten Phthalaten und Phthalsäurederivaten, erreicht werden.

Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Cyclohexanpolycarbonsäure oder eines Derivats davon oder eines Gemischs aus zwei oder mehr davon, welche(s) im Tierversuch mit Nagern bei einer täglichen oralen Dosierung von 1000 mg/kg Körpergewicht der entsprechenden Cyclohexanpolycarbonsäure oder des Derivats davon oder des Gemischs aus zwei oder mehr davon per Schlundsonde über die Dauer von mindestens 14 Tagen im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren weder zu einem signifikanten Anstieg des Lebergewichtes nach der Behandlung noch zu einer Verdoppelung der im Leberhomogenat gemessenen spezifischen Aktivität der cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase führt, als Weichmacher zur Herstellung toxikologisch günstig zu bewertender Kunststoffe.

Der erfindungsgemäß verwendete Begriff "Cyclohexanpolycarbonsäuren und Derivate davon" umfaßt sowohl die jeweiligen Cyclohexanpolycarbonsäuren an sich sowie Derivate davon, wobei insbesondere Mono-, Di- oder ggf. Tri- oder Tetraester sowie Anhydride der Cyclohexanpolycarbonsäuren zu nennen sind. Die eingesetzten Ester sind Alkyl-, Cycloalkyl- sowie Alkoxyalkylgruppen in der Regel 1 bis 30, vorzugsweise 2 bis 20 und besonders bevorzugt 3 bis 18 Kohlenstoffatome umfassen und verzweigt oder linear sein können.

Im einzelnen sind zu nennen:

Cyclohexan-1,4-dicarbonsäurealkylester, wie z. B. Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuremonomethylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredimethylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäurediethylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredi-n-propylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredi-n-butylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredi-tert-butylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäurediisobutylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuremonoglykolester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäurediglykolester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredi-n-octylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäurediisooctylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuremono-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredi-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredi-nonylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäurediisononylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredi-n-decylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredi-n-undecylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäurediisooctadecylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäurediisooctadecylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredi-n-eicosylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuremonocyclohexylester, Cyclohexan-1,4-dicarbonsäuredicyclohexylester;

Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurealkylester, wie z. B. Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuremonomethylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredimethylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediethylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi-n-propylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi-n-butylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi-tert-butylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediisobutylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuremonoglykolester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediglykolester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi-n-octylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediisooctylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi-nonylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediisononylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi-n-decylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi-n-undecylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediisooctadecylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi-n-eicosylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuremonocyclohexylester, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredicyclohexylester;

Cyclohexan-1,3-dicarbonsäurealkylester, wie z. B. Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuremonomethylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredimethylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäurediethylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredi-n-propylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredi-n-butylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredi-tert-butylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäurediisobutylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuremonoglykolester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäurediglykolester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredi-n-octylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäurediisooctylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredi-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredi-nonylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäurediisononylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredi-n-decylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredi-n-undecylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäurediisooctadecylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredi-n-eicosylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuremonocyclohexylester, Cyclohexan-1,3-dicarbonsäuredicyclohexylester.

Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäurealkylester, wie z. B. Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuremonomethylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredimethylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäurediethylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredi-n-propylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredi-n-butylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredi-tert-butylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäurediisobutylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuremonoglykolester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäurediglykolester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredi-n-octylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäurediisooctylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredi-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredi-nonylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäurediisononylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredi-n-decylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredi-n-undecylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäurediisooctadecylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredi-n-eicosylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuremonocyclohexylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuredicyclohexylester sowie Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretrimethylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretriethylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretri-n-propylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretri-n-butylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretri-tert-butylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretriisobutylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretriglykolester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretri-n-octylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretriisooctylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretri-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretri-nonylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretriisododecylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretri-n-undecylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretriisododecylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretri-n-octadecylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretriisooctadecylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretri-n-eicosylester, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäuretricyclohexylester.

Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäurealkylester, wie z. B. Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuremonomethylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredimethylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäurediethylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-n-



propylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-n-butylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-tert-butylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäurediisobutylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuremonoglykolester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäurediglykolester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-n-octylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäurediisooctylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-n-nonylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäurediisononylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-n-decylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-n-undecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-n-octadecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäurediisooctadecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredi-n-eicosylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuremonocyclohexylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuredicyclohexylester, sowie Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretrimethylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretriethylylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretri-n-propylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretri-n-butylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretri-tert-butylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretriisobutylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretriglykolester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretri-n-octylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretriisooctylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretri-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretri-n-nonylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretriisododecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretri-n-undecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretriisododecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretri-n-octadecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretriisooctadecylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretri-n-eicosylester, Cyclohexan-1,3,5-tricarbonsäuretricyclohexylester.

Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäurealkylester, wie z. B. Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuremonomethylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredimethylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäurediethylylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-n-propylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-n-butylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-tert-butylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäurediisobutylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuremonoglykolester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäurediglykolester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-n-octylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäurediisooctylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-n-nonylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäurediisononylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-n-decylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-n-undecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-n-octadecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäurediisooctadecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredi-n-eicosylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuremonocyclohexylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuredicyclohexylester, sowie Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretrimethylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretriethylylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretri-n-propylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretri-n-butylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretri-tert-butylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretriisobutylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretriglykolester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretri-n-octylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretriisooctylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretri-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretri-n-nonylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretriisododecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretri-n-undecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretriisododecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretri-n-octadecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretriisooctadecylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretri-n-eicosylester, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäuretricyclohexylester.

Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäurealkylester, wie z. B. Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuremonomethylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredimethylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäurediethylylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-n-propylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-n-butylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-tert-butylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäurediisobutylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuremonoglykolester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäurediglykolester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-n-octylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäurediisooctylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-n-nonylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäurediisononylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-n-decylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-n-undecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäurediisododecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-noctadecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäurediisooctadecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuredi-n-eicosylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuremonocyclohexylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretrimethylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretriethylylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretri-n-propylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretri-n-butylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretri-tert-butylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretriisobutylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretriglykolester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretri-n-octylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretriisooctylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretri-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretri-n-nonylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretriisododecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretri-n-undecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretriisododecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretri-n-octadecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretriisooctadecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretri-n-eicosylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretricyclohexylester, sowie Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetramethylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetraethylylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetra-n-propylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetra-n-butylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetra-tert-butylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetraisobutylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetraglykolester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetra-n-octylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetraisooctylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetra-2-ethylhexylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetra-n-nonylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetraisododecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetra-n-undecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetraisododecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetra-n-octadecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetraisooctadecylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetra-n-eicosylester, Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäuretetracyclohexylester.

Anhydride der Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure, Cyclohexan-1,2,4-tricarbonsäure, Cyclohexan-1,2,3-tricarbonsäure und Cyclohexan-1,2,4,5-tetracarbonsäure.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung als toxikologisch günstig sind darüber hinaus auch die in der PCT/EP 98/08346 offenbarten, im folgenden nochmals aufgelisteten Cyclohexan-1,2-dicarbonsäureester zu bewerten:



Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isopentyl)ester, erhältlich durch Hydrierung von Di(isopentyl)phthalat mit der Chemical Abstracts Registry Nummer (im folgenden: CAS Nr.) 84777-06-0;
 Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isoheptyl)ester, erhältlich durch Hydrierung von Di(isoheptyl)phthalat mit der CAS Nr. 71888-89-6;
 Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isononyl)ester, erhältlich durch Hydrierung eines Di(isononyl)phthalats mit der CAS Nr. 68515-48-0; 5
 Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isononyl)ester, erhältlich durch Hydrierung eines Di(isononyl)phthalats mit der CAS Nr. 28553-12-0, basierend auf n-Buten;
 Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isononyl)ester, erhältlich durch Hydrierung eines Di(isononyl)phthalats mit der CAS Nr. 28553-12-0 basierend auf Isobuten; 10
 ein 1,2-Di-C₉-Ester der Cyclohexandicarbonsäure, erhältlich durch Hydrierung eines Di(nonyl)phthalats mit der CAS Nr. 68515-46-8;
 ein Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isodecyl)ester erhältlich durch Hydrierung eines Di(isodecyl)phthalats mit der CAS Nr. 68515-49-1;
 ein 1,2-Di-C₇₋₁₁-Ester der Cyclohexandicarbonsäure, erhältlich durch Hydrierung des entsprechenden Cyclohexan-1,2-dicarbonsäureesters mit der CAS Nr. 68515-42-4; 15
 ein 1,2-Di-C₇₋₁₁-Ester der Cyclohexandicarbonsäure, erhältlich durch Hydrierung der Di-C₇₋₁₁-Phthalate mit folgenden CAS Nr.
 111 381-89-6,
 111 381 90-9, 20
 111 381 91-0,
 68515-44-6,
 68515-45-7 und
 3648-20-7;
 ein 1,2-Di-C₉₋₁₁-Ester der Cyclohexandicarbonsäure, erhältlich durch Hydrierung eines Di-C₉₋₁₁-Phthalats mit der CAS Nr. 98515-43-5; 25
 ein 1,2-Di(isodecyl)cyclohexandicarbonsäureester, erhältlich durch Hydrierung eines Di(isodecyl)phthalats, das hauptsächlich aus Di-(2-propylheptyl)phthalat besteht;
 ein 1,2-Di-C₇₋₉-Cyclohexandicarbonsäureester, erhältlich durch Hydrierung des entsprechenden Cyclohexan-1,2-dicarbonsäureesters, der verzweigt-kettige oder lineare C₇₋₉-Alkylestergruppen aufweist; entsprechende beispielsweise als 30
 Ausgangsprodukte verwendbare Cyclohexan-1,2-dicarbonsäureester haben die folgende CAS Nr.:
 Di-C_{7,9}-Alkylphthalat mit der CAS Nr. 111 381-89-6;
 Di-C₇-Alkylphthalat mit der CAS Nr. 68515-44-6; und
 Di-C₉-Alkylphthalat mit der CAS Nr. 68515-45-7.
 Der Inhalt der PCT/EP 98/08346, der sich u. a. auf diese soeben aufgelisteten Verbindungen und die Herstellung von 35
 Benzolpolycarbonsäuren unter Verwendung spezieller Makroporen aufweisender Katalysatoren bezieht, wird durch Bezugnahme vollständig in die vorliegende Anmeldung einbezogen.
 Des weiteren sind auch die Hydrierungsprodukte der kommerziell erhältlichen Benzolcarbonsäureester mit den Handelsnamen Jayflex DINP (CAS Nr. 68515-48-0), Jayllex DaP (CAS Nr. 68515-49-1), Palatinol 9-P, Vesfinol 9 (CAS Nr. 28553-12-0), TOTM-I (CAS Nr. 3319-31-1), Linplast 68-TM und Palatinol N (CAS Nr. 28553-12-0) als toxikologisch 40
 günstig im Sinne der vorliegenden Erfindung zu bewerten.
 Die im Sinne der vorliegenden Erfindung toxikologisch als günstig zu bewertenden Cyclohexanpolycarbonsäuren und Derivate davon lassen sich in alle dem Fachmann bekannten Kunststoffen, insbesondere in Massenkunststoffen wie beispielsweise FVC, PYB, sowie PVAc einsetzen.
 Im folgenden soll nunmehr die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert werden. 45

BEISPIEL

Nach oraler Verabreichung von 1000 mg/kg Körpergewicht der Prüfsubstanz Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediisonylester über 14 Tage per Schlundsonde wurden bei weiblichen Wistar-Ratten die in Tabelle 1 aufgelisteten Ergebnisse 50
 gefunden.

Tabelle 1

Ergebnisse der Bestimmung des absoluten und relativen Anstiegs des Lebergewichts sowie der Bestimmung der Palmitoyl-CoA Oxidase-Aktivität in weiblichen Wistar-Ratten in (a) der Kontrollgruppe (10 unbehandelte Tiere) und (b) der 55

60

65



Versuchsgruppe (10 Tiere, die über eine Dauer von mindestens 14 Tagen täglich eine orale Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht der Prüfsubstanz Cyclohexan-1,2-dicarbonsäurediisononylester per Schlundsonde erhalten haben)

Parameter	Gruppe 0 (Kontrollgruppe; n = 10)	Gruppe 1 (n = 10) (Versuchsgruppe: täglich 1000 mg Prüfsubstanz / kg Körpergewicht per Schlundsonde)
	[Mittelwert ± Standardabweichung]	[Mittelwert ± Standardabweichung]
Körpergewicht [g]	400,3 ± 29,7	398,9 ± 28,5
Absolutes Lebergewicht [g]	19,21 ± 2,64	19,64 ± 1,77
Relatives Lebergewicht, bezogen auf Körpergewicht [%]	4,79 ± 0,37	4,93 ± 0,41
Palmitoyl-CoA Oxidase [mU/mg Protein]	6,20 ± 0,38	7,24 ± 0,87*

* Statistisch signifikante Veränderung nach Mann-Whitney U-Test (vgl. beispielsweise Hollander, M. und Wolfe, D.A. (1973), Nonparametric Statistical Methods, John Wiley and Sons Inc., N.Y.), toxikologisch jedoch nicht relevant.

Im Zusammenhang mit der Bestimmung des absoluten bzw. relativen Lebergewichts erfolgte die statistische Auswertung nach dem Dunnett-Test, die Bestimmung der spezifischen Aktivität der cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase erfolgte nach Lazarow (1981), Enzymology 72, 315–319.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Cyclohexanpolycarbonsäure oder eines Derivats davon oder eines Gemischs aus zwei oder mehr davon, welche(s) im Tierversuch mit Nagern bei einer täglichen oralen Dosierung von 1000 mg/kg Körpergewicht der entsprechenden Cyclohexanpolycarbonsäure oder des Derivats davon oder des Gemischs aus zwei oder mehr davon per Schlundsonde über die Dauer von mindestens 14 Tagen im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren weder zu einem signifikanten Anstieg des Lebergewichtes nach der Behandlung noch zu einer Verdoppelung der im Leberhomogenat gemessenen spezifischen Aktivität der cyanid-insensitiven Palmitoyl-CoA Oxidase führt, als Weichmacher zur Herstellung toxikologisch günstig zu bewertender Kunststoffe.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Cyclohexanpolycarbonsäure oder das Derivat davon oder das Gemisch aus zwei oder mehr davon ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus kernhydrierten Mono- und Dialkylestern der Phthalsäure, Isophthalsäure und Terephthalsäure, kernhydrierten Mono-, Di- und Trialkylestern der Trimellitsäure, der Trimesinsäure und der Hemimellitsäure, Mono-, Di-, Tri- und Tetraalkylestern der Pyromellitsäure, wobei die Alkylgruppen linear oder verzweigt sein können und jeweils 1 bis 30 Kohlenstoffatome aufweisen, kernhydrierten Anhydriden der Phthalsäure, Trimellitsäure, Trimesinsäure und Hemimellitsäure, Pyromellitsäuredianhydrid und Gemischen aus zwei oder mehr davon.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Cyclohexanpolycarbonsäure oder das Derivat davon oder das Gemisch aus zwei oder mehr davon ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus:
Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isopentyl)ester, erhältlich durch Hydrierung von Di(isopentyl)phthalat mit der Chemical Abstracts Registry-Nummer (im folgenden: CAS Nr.) 84777-06-0;
Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isoheptyl)ester, erhältlich durch Hydrierung von Di(isoheptyl)phthalat mit der CAS Nr. 71888-89-6;
Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isononyl)ester, erhältlich durch Hydrierung eines Di(isononyl)phthalats mit der CAS Nr. 68515-48-0;
Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isononyl)ester, erhältlich durch Hydrierung eines Di(isononyl)phthalats mit der CAS Nr. 28553-12-0, basierend auf n-Buten;
Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isononyl)ester, erhältlich durch Hydrierung eines Di(isononyl)phthalats mit der CAS Nr. 28553-12-0, basierend auf Isobuten;
ein 1,2-Di-C₉-Ester der Cyclohexandicarbonsäure, erhältlich durch Hydrierung eines Di(nonyl)phthalats mit der CAS Nr. 68515-46-8; ein Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuredi(isodecyl)ester erhältlich durch Hydrierung eines Di(isodecyl)phthalats mit der CAS Nr. 68515-49-1;
ein 1,2-Di-C₇₋₁₁-Ester der Cyclohexandicarbonsäure, erhältlich durch Hydrierung des entsprechenden Phthalsäureesters mit der CAS Nr. 68515-42-4;
ein 1,2-Di-C₇₋₁₁-Ester der Cyclohexandicarbonsäure, erhältlich durch Hydrierung der Di-C₇₋₁₁-Phthalate mit folgenden CAS Nr.:
111 381-89-6,
111 381 90-9,
111 381 91-0,



68515-44-6,
68515-45-7 und
3648-20-7;

ein 1,2-Di-C₉₋₁₁-Ester der Cyclohexandicarbonsäure, erhältlich durch Hydrierung eines Di-C₉₋₁₁-Phthalats mit der CAS Nr. 98515-43-5; ein 1,2-Di(isodecyl)cyclohexandicarbonsäureester, erhältlich durch Hydrierung eines Di(isodecyl)phthalats, das hauptsächlich aus Di-(2-propylheptyl)phthalat besteht; 5
ein 1,2-Di-C₇₋₉-Cyclohexandicarbonsäureester, erhältlich durch Hydrierung des entsprechenden Phthalsäureesters, der verzweigt-kettige oder lineare C₇₋₉-Alkylestergruppen aufweist.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



- Leerseite -